

FETALES HÄMOGLOBIN UND
2,3-DIPHOSPHOGLYCERAT ALS
DETERMINIERENDE FAKTOREN DER
O₂-TRANSPORTFUNKTION DES BLUTES
IM ERSTEN LEBENSJAHR

Günter Seifert

1972

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

FETALES HÄMOGLOBIN UND 2,3-DIPHOSPHOGLYCERAT ALS DETERMINIERENDE
FAKTOREN DER O_2 -TRANSPORTFUNKTION DES BLUTES IM ERSTEN LEBENSJAHR.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
vorgelegt einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

von
Günter Seifert
aus Berchtesgaden

München 1972



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. med. Spann
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Riegel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Betke

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

<u>Übersicht</u>	<u>Seite</u>
I. Einleitung und Fragestellung	5
II. Untersuchte Kinder	6
III. Methodik	6
1. Allgemeines	6
2. O_2 -Partialdruck und pH-Wert	7
3. O_2 -Gehalt des Blutes	8
4. Ermittlung der Sauerstoffaffinität	9
5. Bestimmung der 2,3-DPG Konzentration	10
6. Bestimmung des fetalen Hämoglobins HbF	12
7. Trennung von Hämoglobinen	13
8. "Strippen" der Hämoglobinlösungen	20
9. Konzentrieren der Hämoglobin-Fraktionen	20
10. Methämoglobinbestimmung	21
IV. Ergebnisse	21
1. Untersuchung der in vivo O_2 -Transport- parameter	21
a) O_2 - Kapazität	21
b) HbF - Anteil des Blutes	23
c) Verteilung der O_2 - Kapazität auf den HbA und HbF-Anteil im Blut	25
d) $T_{50} = O_2$ - Halbsättigungsdruck	26
e) 2,3 - DPG Konzentration im Erythrozyten	28
f) Untersuchung der Wechselbeziehungen der einzelnen Parameter	29

Übersicht

Seite

2. In vitro Versuche mit Hb-Lösungen 30

a) Der Einfluß von 2,3-DPG auf den O_2 -Halbsättigungsdruck der Hämoglobinfraktionen HbA_1 , HbF_0 und HbF_1 30

b) Bindung von 2,3-DPG an die Hb-Frak-tionen HbA_1 , A_2 , F_0 und F_1 . 32

V. Diskussion der Ergebnisse 34

VI. Zusammenfassung 40

VII. Literatur 43

VIII. Anhang 48

Abkürzungen 48

Tabellen 49

Lebenslauf

I. Einleitung und Fragestellung

In relativ kurzer Zeit ändern sich nach der Geburt viele Parameter im Blut in einem gegenüber vorher und nachher nicht vergleichbarem Ausmaß. Die Hämoglobinkonzentration z. B. nimmt während der ersten 8 Wochen von rund 18 auf etwa 11 g/100 ml Blut ab. Fetales Hämoglobin - im Nabelschnurblut bei Ausgetragenen Neugeborenen noch mit einem Anteil von etwa 70 % - 80 % vertreten - wird im Verlauf von etwa 5 Monaten von bleibendem Hämoglobin HbA ersetzt. In vergleichbarem Umfang nimmt die O_2 -Affinität des Blutes ab: ihr Vergleichsmaß, der O_2 -Partialdruck bei 50 %iger O_2 -Sättigung des Hämoglobins, steigt von etwa 21 auf rund 28 Torr. Diese Änderungen sind seit langem bekannt, kausale Zusammenhänge wurden gesehen. So ergab sich eine signifikante (negative) Korrelation der Beziehung zwischen fetalem Hämoglobin und dem Halbsättigungs- O_2 -Druck (BEER et al. 1958) (5) (RIEGEL et al. 1959) (28). Jedoch war die O_2 -Affinität bereits bei HbF-Anteilen über 20 %, ab dem 3. Monat, niedriger als bei Erwachsenen, d.h. das fetale Hämoglobin konnte alleine nicht für die postnatale Änderung der O_2 -Affinität verantwortlich sein. Neue Aspekte ergaben sich 1967, als CHANUTIN und CURNISH (11) sowie BENESCH und BENESCH (6) eine strenge Abhängigkeit der O_2 -Affinität von der intraerythrocytären Konzentration an 2,3-Diphosphoglycerat, einem organischen Phosphat, nachwiesen. Ich hatte die Aufgabe, die Beziehungen zwischen O_2 -Affinität, den Hämoglobinfractionen und dem 2,3-Diphosphoglycerat zu untersuchen.

II. Untersuchte Kinder

Es handelt sich um 66 Kinder im Alter zwischen einem und 540 Tagen, die als Patienten in der Universitäts-Kinderklinik in München lagen. Die Verteilung auf die Geschlechter war rein zufällig. 35 weibliche und 31 männliche Säuglinge wurden untersucht. Das Geburtsgewicht lag zwischen 1590 und 4900 g.

Herzfehlerkinder wurden ausgeschlossen, da deren Untersuchungswerte unsere Ergebnisse hätten beeinflussen können. Die Kinder waren wegen Ernährungsstörungen, cerebralen Krampfanfällen, Mißbildungen, Atemnotsyndrom und ähnlichem in die Kinderklinik aufgenommen worden, zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch als beschwerdefreie Rekonvaleszenten anzusehen.

Einige Angaben zu Alter, Gewicht und Krankheitsbild sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Zum Vergleich wurde das Blut von 9 gesunden Erwachsenen untersucht.

III. Methodik

1. Allgemeines

Die Entnahme von insgesamt 2 ml Blut pro Kind erfolgte anaerob aus einer Arterie radialis und einer oder mehreren peripheren Venen. Es wurden Ganzglasspritzen verwandt, deren bekannter Totraum (im Mittel 0,045 ml) mit Heparinlösung gefüllt war. Die Analyse der Proben erfolgte sofort nach der Punktion; längstens innerhalb einer halben Stunde. Auf Tageszeit und zeitlichem Abstand zu den Mahlzeiten wurde bei der Blutentnahme keine Rücksicht genommen.

2. Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert

Gemessen wurde in einem pH/gas-Analyzer der Instrumentation Laboratory INC Modell 113-S1 bei 37° C. Darin erfolgte die O₂- Bestimmung mit einer Platinelektrode, die pH- Messung in einer Glaskapillare. Die O₂- Elektrode wurde vor jedem Versuch mit zwei Gasen verschiedener O₂- Konzentrationen geeicht, und vor jeder einzelnen Messung wurde ein Eichpunkt überprüft. Die Abweichungen, die das Gerät bei Messungen von Gas und Blut gleicher Partialdrucke zeigte, wurden in Versuchsreihen mit unterschiedlichen Sauerstoffdrucken festgestellt, um die Faktoren zu ermitteln, mit denen die Abweichungen zu korrigieren waren. Dazu wurden jeweils 2 ml mit pulverisiertem Heparin ungerinnbar gemachtes Frischblut mit H₂O gesättigtem Gas derselben Konzentrationen, mit denen zuvor das Gerät geeicht worden war, in Kugelsonometern bei 37° C aequilibriert. Mittels einer Glasspritze wurden die Meßproben anaerob in die Kammer überführt und analysiert. Für O₂- Werte bis zu einer Konzentration von 21 % ermittelten wir einen Korrekturfaktor von 1,054 und für Werte über 40 % von 1,12. Die pH-Elektrode wurde vor jeder Messung mit einer Pufferlösung von pH 7,384 kontrolliert, nach vorausgehender Eichung mit den zwei Standardpuffern, pH 6,84 und 7,384. Bei allen Messungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, die für die Auswertung gemittelt wurden. Dabei wurde eine Übereinstimmung der Einzelmeßwerte beim pO₂ innerhalb $\pm 1,5$ Torr, beim pH $\pm 0,01$ gefordert.

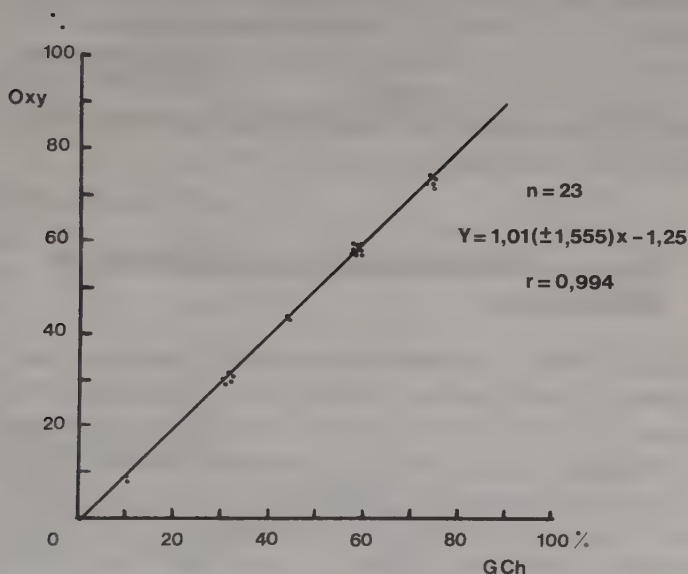
3. Sauerstoffgehalt des Blutes

Der O_2 - Gehalt des Blutes wurde mittels Gaschromatographie (GCM 4 Beckman Instruments München) und eines Kopp - Natelson - Microgasometers (Scientific Industries Inc., Springfield, Mass.) in 0,03 ml Proben bestimmt.

Im Gaschromatographen erfolgt, im Heliumstrom, die Trennung von O_2 und N_2 im Molekularsieb, im Gasometer die Extraktion der Gase vom Blut. Geeicht wurde mit Luft sowie luftäquibrierter $K_3 [Fe(CN)_6]$ Lösung, die der chemischen O_2 - Abtrennung vom Hämoglobin dient. Die O_2 - Kapazität wurde auf dieselbe Weise ermittelt, nachdem das Blut im Lauetenometer mit einem $O_2/N_2/CO_2$ - Gemisch bekannter Zusammensetzung (O_2 40 %, Gemisch geliefert von Wösthoff-Pumpen) äquilibriert worden war. Es wurden stets Dreifachbestimmungen vorgenommen. Der mittlere methodische Fehler der Mehrfachmessung beträgt $\pm 0,2$ ml O_2 / 100 ml Blut.

Bei den in vitro Versuchen mit verdünnten Hämoglobinlösungen wurde die O_2 -Sättigung mit dem Radiometer Oxygen Saturation Meter Typ OSM 1 bestimmt. Für jede Fraktion wurden die Gerätekonstanten getrennt ermittelt, da die Hämoglobin-Konzentrationen unterschiedlich waren und zudem unterschiedliche Methämoglobinbildung auftrat. Die Meßgenauigkeit des Oxyometers bei Mehrfachbestimmungen ist in unseren Händen $\pm 1,2$ %. Ein Vergleich des spektralphotometrischen und des volumetrischen (Gaschromatographie) Verfahrens (Abb.1) ergab im Meßbereich ausreichende Übereinstimmung ($r = 0,994$). Oxyometerwerte über 85 % wurden wegen abnehmender Genauigkeit nicht berücksichtigt.

(Abb. 1) Korrelation der spektrophotometrisch ("oxy") und der volumetrisch (Gaschromatographie) bestimmten Werte der O_2 -Sättigung von Hämoglobinlösungen.



4. Ermittlung der Sauerstoffaffinität

Die O_2 -Affinität läßt sich als O_2 -Bindungskurve darstellen. Aus Vergleichsgründen sind die Standardbedingungen $37^\circ C$ und pH 7,4 allgemein akzeptiert. Die Paarlinge O_2 -Sättigung (ermittelt aus O_2 -Gehalt und O_2 -Kapazität) und O_2 -Partialdruck (auf pH 7,4 mit dem Bohrfaktor - 0,48 $\frac{\Delta \log PO_2}{\Delta pH}$ korrigiert) werden in

ein Koordinatensystem eingetragen, in dem die Abszisse $\log pO_2$ und die Ordinate $\log \frac{S O_2}{100 - S O_2}$ bilden. Die Wertepaare von zwei und mehr Proben ergeben miteinander verbunden bei dieser Darstellung eine Gerade, deren Steigung der Hill-Konstanten n entspricht (in unseren Untersuchungen stets normal 2,6 - 2,9). Der pO_2 -Wert bei 50 % Sättigung ($= T_{50}$) läßt sich ablesen. Zusätzliche Angaben zur Methodik bei BARTELS (4) und HARMS 1959 sowie BARTELS et al. 1960 (3) .

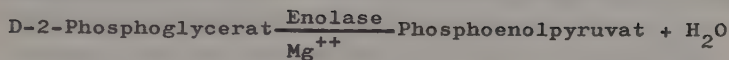
5. Die 2,3 - Diphosphoglycerat-Konzentration im Erythrozyten

Die 2,3 - DPG - Konzentration wurde enzymatisch bestimmt. 2,3-DPG ist ein Cofaktor der Phosphoglyceratmutase (PGM). Die PGM - Aktivität zeigt eine lineare Abhängigkeit vom 2,3-DPG bei niedriger Konzentration, so daß die Messung der PGM-Aktivierung bezogen auf eine Standarddeichkurve zur Bestimmung der 2,3 - DPG - Konzentration zu verwenden ist. PGM wird nach BÜCHER et al. (1964) (10) gemessen, wobei das Reaktionsprodukt 2 - Phosphoglycerat in Pyruvat überführt wird, das in der Indikatorreaktion unter Verbrauch von NADH zu L - Lactat reduziert wird.

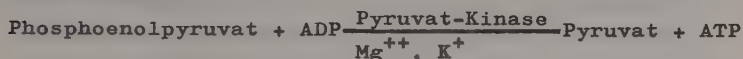
Meßreaktion:

D-3-Phosphoglycerat 2,3-Diphosphoglycerat D-2-Phosphoglycerat

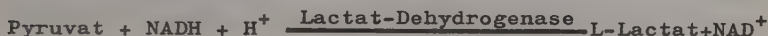
Hilfsreaktion a:



Hilfsreaktion b:



Indicatorreaktion:



Testzusammensetzung:

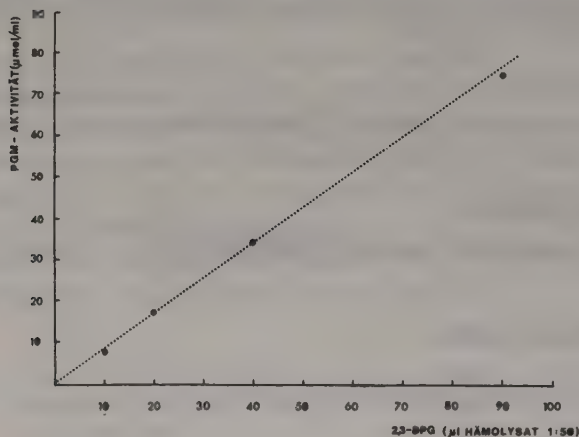
TRAP	50	mM	
EDTA	5	mM	
KCl	75	mM	
MgSO ₄	8	mM	
NADH	0,22	mM	
ADP	1	mM	
D-3-Phosphoglycerat	7	mM	
Enolase	40	BE/ ml	Testvolumen
Pyruvat-Kinase	80	BE/ml	Testvolumen
Lactat-Dehydrogenase	120	BE/ml	Testvolumen
PGM	0,01	BE/ml	

pH = 7,4; t = 25° C.

Start mit 2,3 DPG [0,005 mM] bzw. eines 1 : 50 Haemolysates.

Das Hämolysat wurde durch Einbringen von 20 ml Vollblut in 980 ml aqua destillata hergestellt und stets sofort gemessen.

(Abb. 2) Enzymatische 2,3-DPG-Bestimmung: Eichkurve



6. Bestimmung des fetalen Hämoglobins HbF

a) Die Bestimmung von HbF wurde nach der Methode von BETKE et al. (1959) (9) mittels Alkalidenaturierung durchgeführt. HbF wird durch NaOH etwa 100mal langsamer denaturiert als HbA₁ und HbA₂. Auf diesem Unterschied beruht der Nachweis von HbF.

Ausführung:

Aus einem konzentrierten Hämolsat wird durch Verdünnung mit K₃ [Fe(CN)₆] - KCN-Lösung eine etwa 500 mg-%ige CN-Met-Hb-Lösung hergestellt. Nach 30 Min. ist das Hb umgewandelt. 2,8 ml dieser CN-Met-Hb-Lösung werden bei 20° C im Wasserbad mit 0,2 ml 1,2 n NaOH versetzt. Nach genau 2 Min. wird der Denaturierungsprozess durch rasche Zugabe von 2,0 ml Ammonsulfatlösung unterbrochen. Der ganze Ansatz weist nachher eine 40 %ige Sättigung von Ammonsulfat auf. Dadurch wird das als alkalisches Hämatoglobulin bezeichnete Denaturierungsprodukt ausgefällt,

während nicht denaturiertes Hämoglobin in Lösung bleibt. Nach Entfernung des Präcipitates durch Filtrieren wird die Hb-Konzentration des Filtrates bei 540 m μ im Spektrophotometer gemessen. Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration wird eine Verdünnung von 0,4 ml Hb-Lösung und 6,75 ml Aqua dest. gemessen, die ein zehnmal größeres Verdünnungsverhältnis aufweist als der Ansatz. Aus den erhaltenen Extinktionswerten kann HbF direkt in Prozent errechnet werden.

b) Eine weitere Möglichkeit der HbF-Bestimmung ist mit der Säulenchromatographie gegeben. Wir trennten Nabelschnurblut, das Blut eines 6 Monate alten Säuglings und das Blut Erwachsener in seine Hb-Fraktionen. Den prozentualen Anteil der Fraktionen errechneten wir aus der Summe aller Extinktionen der jeweiligen Fraktion.

7. Trennung von Hämoglobinen

Die Hb-Fraktionen HbA₂, HbA₁, HbF₀, HbF₁ wurden aus einem von Stroma befreiten Hämolysat durch Säulenchromatographie über DEAE-Sephadex A-50 getrennt, entsprechend der Vorschrift von JONXIS und HUISMAN (1968) (16). Die Elution erfolgte mit 0,05 M TRIS - HCL (Trishydroxymethylaminomethan) bei einem pH-Gradienten von 8,3 - 7,2.

Die Fraktionen erscheinen wie folgt:

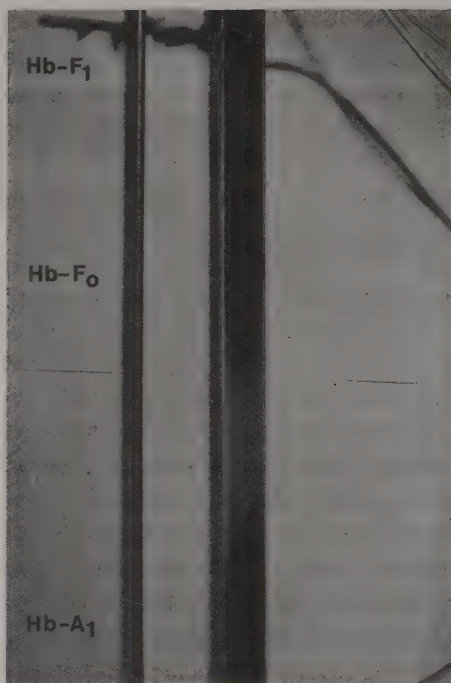
bei pH 7,9 erscheint die Hb-Fraktion A₂, bei pH 7,7 die Hb-Fraktion A₁, bei pH 7,5 die Hb-Fraktion F₀, bei pH 7,3 die Hb-Fraktion F₁.

Die Trennung zwischen den wenig unterschiedlichen Fraktionen HbF₀ und HbF₁ gelingt nur bei langsamer

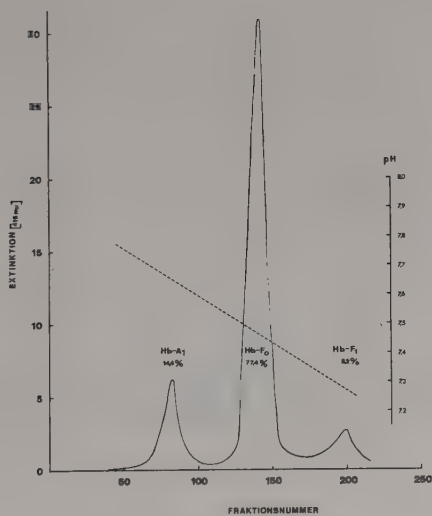
Entwicklung des Chromatogramms und bei einem flachen pH-Gradienten. HbA₂, die Minorkomponente des Erwachsenenhäoglobins, war im Nabelschnurblut nur selten nachweisbar und überstieg in seinem Anteil nie 0,2 %.

Folgende Abbildungen zeigen typische Diagramme der Trennung von menschlichen Hämoglobinfraktionen mit Hilfe der Säulenchromatographie über DEAE-Sephadex A-50 mit den entsprechenden Chromatogrammen.

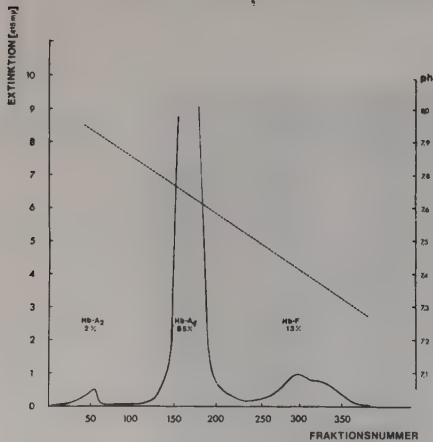
(Abb. 3)



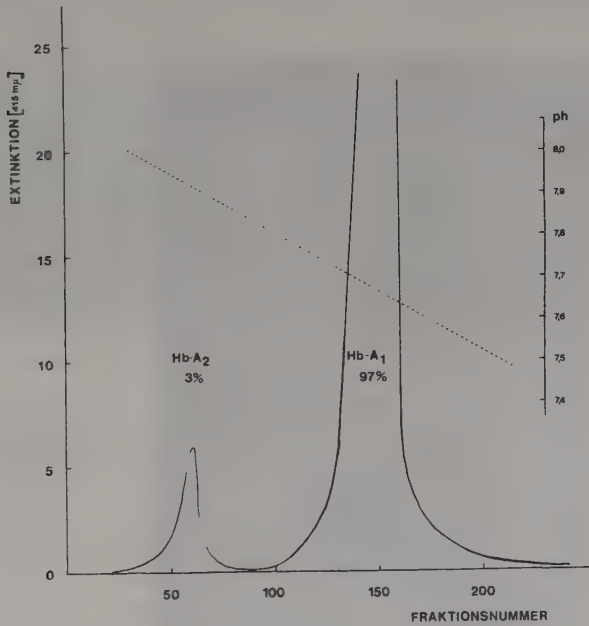
(Abb. 3) Nabelschnurblut: Das Hämolytats wird chromatographisch (DEAE-Sephadex A-50) mittels eines fallenden pH-Gradienten in die Hämoglobinfractionen HbA_1 (pH 7,7) HbF_0 (pH 7,3) und HbF_1 getrennt.



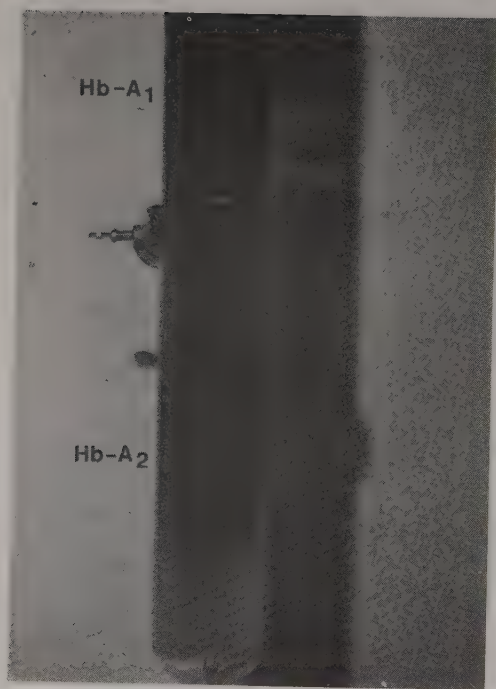
(Abb. 4) Hämoglobin eines sechs Monate alten Säuglings. In diesem Alter kann die Fraktion HbA_2 bei einem pH von 7,9 fast immer eluiert werden. Das HbA_1 , das bei einem pH von 7,7 erscheint, bildet jetzt mit 85 % den Hauptanteil. Das fetale Hämoglobin trennt sich nicht mehr in seine Anteile HbF_0 und HbF_1 . Eine Schulter im abfallenden HbF Peak weist noch auf die beiden Komponenten hin.



(Abb. 5) Erwachsenenhäemoglobin. Dieses Häemoglobin wurde in die beiden Fraktionen HbA₂ (pH 7,9) und HbA₁ (pH 7,7) getrennt.



(Abb. 5)



Die Reinheit der Fraktionen wurde mittels der Hämoglobin-Elektrophorese mit Mikrozone-Cell (Beckmann) überprüft (WEHINGER und ALEBOUYEH, 1970). (37)

(Abb. 6) Elektrophoretische Trennung von Erwachsenenhämoglobin (HbA). Zur Kontrolle laufen die durch Säulenchromatographie mit DEAE-Sephadex A-50 getrennten Hämoglobinfractionen HbA₂ (konzentriert) und HbA₁ vom gleichen Erwachsenenhämoglobin mit.

Hb-A₂

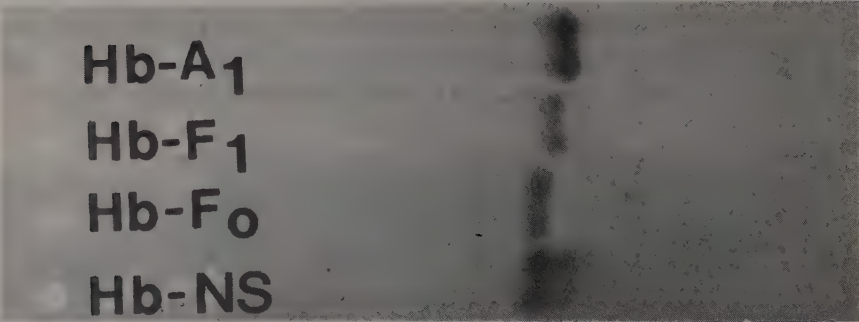
Hb-A

Hb-A₁

↑ Carboanhydrase-Bande

(Abb. 7) Elektrophoretische Trennung von Nabelschnurhämolyolat (Hb-NS): wegen des geringen HbF₁-Anteils und des geringen Unterschiedes der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit von HbF₀ und HbF₁ ergibt sich keine eindeutige Trennung dieser Fraktionen, sondern eine breitgezogene Mischbande hinter HbA₁. Die zur Kontrolle mitlaufenden Fraktionen HbA₁, HbF₁ und HbF₀, die durch Säulenchromatographie mit DEAE-Sephadex A-50 aus dem gleichen Nabelschnurblut getrennt und zum Teil (HbA₁ und HbF₁) konzentriert wurden, zeigen jedoch die vom HbF₀ unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit von HbF₁ und die elektrophoretische Reinheit der gewonnenen Fraktionen.

(Abb. 7)



Hb-A₁
Hb-F₁
Hb-F₀
Hb-NS

8. "Strippen" der Hämoglobin-Lösungen (= Befreiung
des Hämoglobins vom 2,3-DPG)

DEAE Sephadex A-50 stellt sowohl einen Anionenaustauscher, als auch einen Molekularfilter dar. Auf diese Weise kann man durch die Säulenchromatographie das Hämoglobin nicht nur in seine Fraktionen aufspalten, sondern auch zu 92 - 96 % von dem kleinen und polaren Molekül 2,3-DPG trennen. Um die einzelnen Hämoglobin-Fraktionen vollständig vom 2,3-DPG zu befreien, läßt man sie ein zweites Mal über eine Säule mit DEAE-Sephadex A-50 laufen. Dies führt gleichzeitig zu einer gewissen Konzentrierung der Hämoglobin-Fraktionen.

9. Konzentration der Hämoglobin-Fraktionen

Die Konzentration der eluierten Hämoglobin-Fraktionen wurde mit dem Ultrafiltrationsverfahren (Selectron, Schleicher und Schüll Ultrahülsen Nr. 100) durchgeführt. Die Trennung der Hämoglobin-Lösungen, sowie die Konzentrierung und Aufbewahrung erfolgte bei einer Temperatur zwischen + 4 und + 13° C.

10. Met-Hämoglobin-Bestimmung

Die Met-Hämoglobin-Bestimmung wurde nach Evelyn und Malloy 1938 nach den Angaben von Kleihauer 1966 (17) durchgeführt.

Für die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits wurden klinische Standardmethoden verwandt. Die statistischen Berechnungen erfolgten nach den Anleitungen der Dokumenta Geigy, Wissenschaftliche Tabelle, 6. Auflage 1960.

IV. Ergebnisse

1. Untersuchung der in vivo O_2 -Transportparameter

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Kinder sind in Tabelle 1, die Mittelwerte von mehr oder weniger willkürlich gewählten Altersgruppen in Tabelle 2 zusammengestellt.

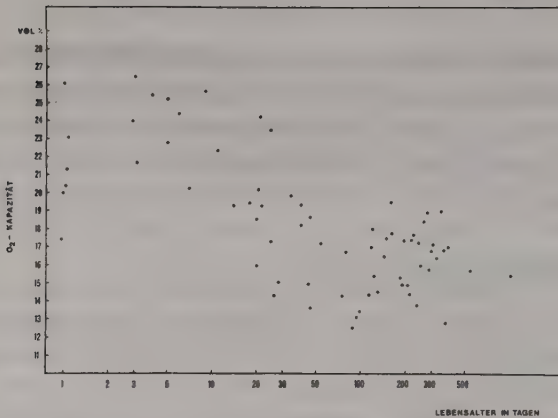
a) Die Sauerstoffkapazität

Die Ergebnisse sind in Abb. 1 graphisch wiedergegeben. Die O_2 Kapazität des Blutes zeigt bei Kindern mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 32 Stunden einen Mittelwert von 21,5 Vol % (entsprechend 15 g Hämoglobin/100 ml Blut. Nach vier Tagen steigt sie auf 24,7 Vol % (17 g % Hb) an und fällt dann in der bekannten Trimenonreduction ab. Am 12. Tag bestimmten wir 21 Vol % (14,5 g% Hb) am 23. Tag 19,6 Vol % (14,2 g% Hb) und am 40. Tag 17 Vol % (12,3 g% Hb). Nach drei Monaten ist der niedrigste Wert mit 14,8 Vol % (10,7 g% Hb) erreicht. Danach erfolgt ein erneuter Anstieg der O_2 -Kapazität;

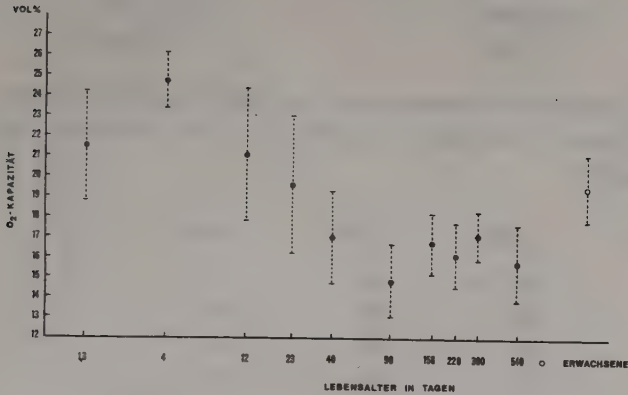
nach fünf Monaten 16,8 Vol % (12,1 g% Hb), nach sieben Monaten 16,1 Vol % (11,7 g% Hb), nach zehn Monaten 15,7 Vol % (11,4 g% Hb). Die durchschnittliche O_2 -Kapazität des Erwachsenenblutes betrug 19,5 Vol % (14,2 g% Hb).

(Abb. 8) Die Veränderung der O_2 -Kapazität des Blutes von Säuglingen während der ersten eineinhalb Lebensjahre

a) Einzelwerte



- b) Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi})



- b) Der Hämoglobin F-Anteil des Blutes

Der HbF-Anteil des Blutes - am ersten Lebenstag 63 % - nimmt, wie aus Abb. 9 hervorgeht, im Verlauf der ersten eineinhalb Lebensjahre konstant ab und erreicht nach 540 Tagen einen Wert von 2 %. Die einzelnen Altersgruppenmittelwerte betragen am vierten Tag rund 54 %, am 12. Tag 50 %, am 22. Tag 42 %, am 40. Tag 32 %, nach drei Monaten 21 %, nach fünf Monaten 11 %, nach sieben Monaten 5 % und nach zehn Monaten 4 %. Vergleichen wir diese HbF-Werte, die mittels Alkalidenaturierung bestimmt wurden, mit den Ergebnissen, die wir aus der Säulenchromatographie errechnet haben, so können wir feststellen, daß letztere um ungefähr 10 - 15 % höhere HbF-Werte ergeben, wie aus folgender Gegenüberstellung hervorgeht:

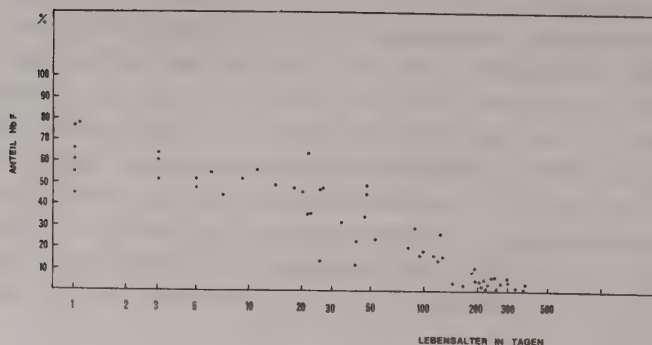
Tage	Säulenchromatographie	Alkalidenaturierung
1	88 % HbF	77 % HbF
1	89 % HbF	77 % HbF
1	85 % HbF	60 % HbF
1	74 % HbF	66 % HbF
180	13 % HbF	9 % HbF

Im Nabelschnurblut ergab sich im HbF folgender prozentualer Anteil von HbF₀ und HbF₁, wie aus Versuch I - IV hervorgeht.

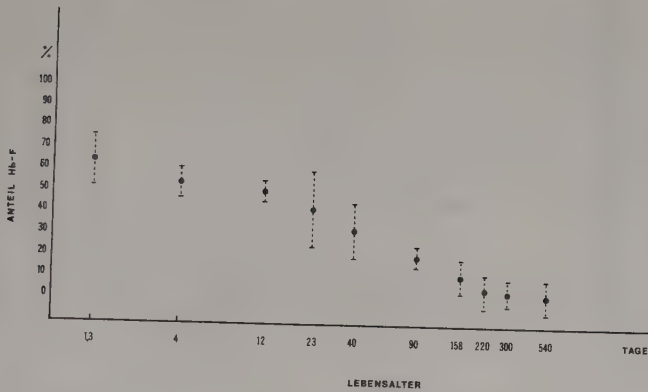
Versuch	% HbF	% HbF ₀	% HbF ₁
I	88	76	12
II	89	75	14
III	85	77	8
IV	74	68	6

(Abb. 9) Der Abfall des Hämoglobin-F-Anteils im Blut von Säuglingen von der Geburt bis zum 540. Lebenstag

a) Einzelwerte

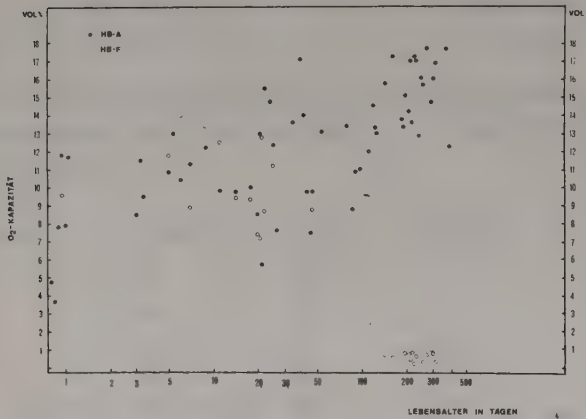


- b) Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi})



- c) Der zurückgehende Anteil des HbF wird durch bleibendes HbA ersetzt. Wie Abb. 10 zeigt, ergibt der Abfall des HbF-Anteils bei gleichzeitigem Abfall der O_2 -Kapazität einen relativ steilen Abfall der "HbF- O_2 -Kapazität" und einen relativ geringen Anstieg der "HbA- O_2 -Kapazität".

(Abb. 10) Verteilung der O_2 -Kapazität auf den HbA- und HbF-Anteil im Blut von Säuglingen innerhalb der ersten eineinhalb Lebensjahre.

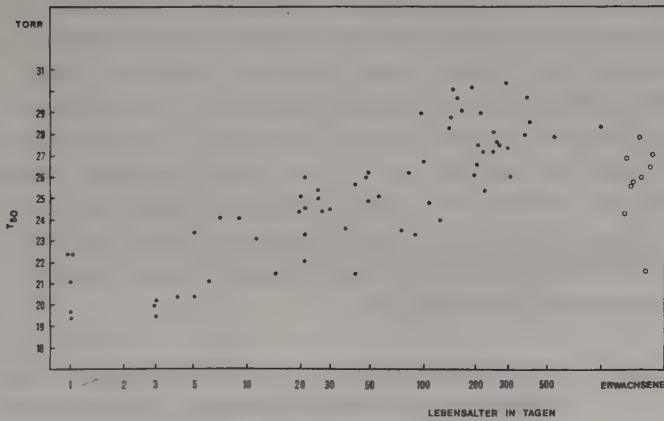


d) Der Halbsättigungspartialdruck T_{50}

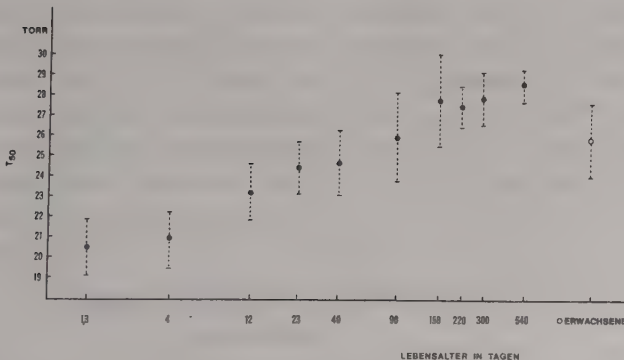
Wie aus Abb. 11 hervorgeht, zeigt der Halbsättigungspartialdruck T_{50} einen nahezu gleichmäßigen Anstieg während der ersten eineinhalb Lebensjahre. Im Alter von einem Tag bestimmten wir im Mittel 20,5 Torr; am 4. Lebenstag 20,9 Torr, am 12. Tag 23,2 Torr, am 22. Tag 24,4 Torr und am 40. Tag 24,6 Torr. Nach drei Monaten fanden wir einen T_{50} -Wert von 25,9 Torr. Dies entspricht bereits unserem Erwachsenenvergleichswert von 25,7 Torr, obwohl zu diesem Zeitpunkt das Blut des Säuglings noch über 20 % HbF enthält. Der Halbsättigungspartialdruck steigt aber noch weiter an; nach fünf Monaten fanden wir im Mittel 27 Torr, nach 7 Monaten 27,5 Torr, nach zehn Monaten 28 Torr und nach 18 Monaten sogar 28,5 Torr.

(Abb. 11) Die Änderung des Halbsättigungsdruckes T_{50} bei $\text{pH} = 7,4$, im Blut von Kindern während der ersten eineinhalb Lebensjahre. Zum Vergleich die Werte von neun gesunden Erwachsenen.

a) Einzelwerte



b) Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi}).



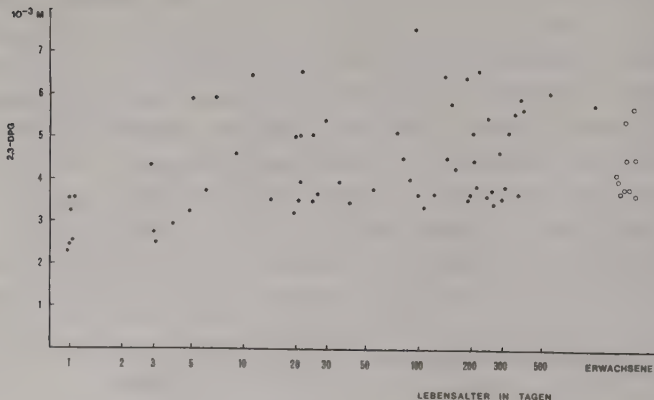
e) Die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration

Die 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten zeigt von der Geburt bis zum Erwachsenenalter eine ziemlich breite Streuung. Das zeigt Abbildung 12.

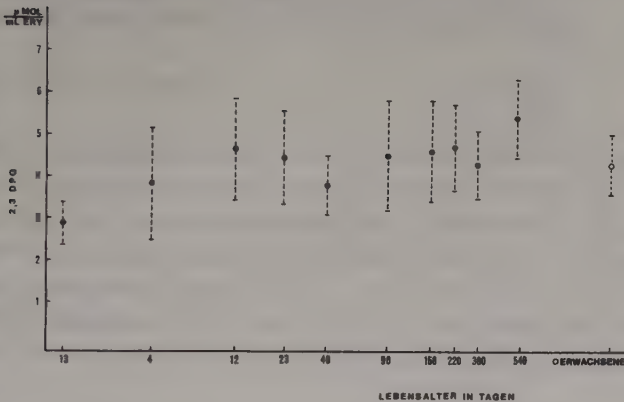
Vom ersten Tag mit $2,9 \mu \text{ Mol/ml Ery}$ über den vierten Tag mit $3,8 \mu \text{ Mol/ml Ery}$ bis zum zwölften Tag mit $4,7 \mu \text{ Mol/ml Ery}$ ist ein gewisser Anstieg zu bemerken, dem ein Abfall zum 22. Tag auf $4,6$ und am 40. Tag auf $3,8 \mu \text{ Mol/ml Ery}$ folgt. Einen erneuten Anstieg finden wir nach 3 Monaten über $4,5$ auf $4,6$ nach 5 Monaten und auf $4,7 \mu \text{ Mol/ml Ery}$ nach sieben Monaten. Nach zehn Monaten fanden wir im Mittel $4,3$ und nach achtzehn Monaten gar $5,4 \mu \text{ Mol/ml Ery}$. Abgesehen vom Mittelwert des 1. und 4. Tages liegt die 2,3-DPG-Konzentration der Säuglingserythrozyten über dem durchschnittlichen Erwachsenenwert von $4,3 \mu \text{ Mol/ml Ery}$.

(Abb. 12) Die Veränderung der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration im Erythrozyten während der ersten eineinhalb Lebensjahre.

a) Einzelwerte



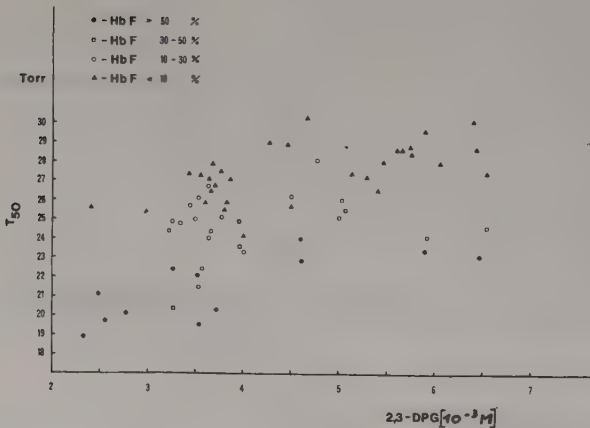
- b) Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi}).



- f) Untersuchung der Wechselbeziehung der einzelnen Parameter

Die gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Größen wurden auf statistischer Basis untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle V zusammengestellt. Eine sichere Korrelation (bei der Nullhypothese $P_{2\alpha}$ unter 0,05) errechnete sich für die Paarungen: HbF und 2,3-DPG, HbF und T_{50} , 2,3-DPG und T_{50} , O_2 -Kapazität und T_{50} . Auch für die Abhängigkeit von T_{50} vom 2,3-DPG bei unterschiedlichen HbF-Anteilen (Abb. 13) ergeben sich für die Kollektive HbF über 50 %, 10 - 30 % und unter 10 % signifikante Regressionen.

(Abb. 13) Beziehung zwischen dem Halbsättigungspartialdruck T_{50} und der 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten, wobei die Kinder in Gruppen mit fallender HbF-Konzentration zusammengefaßt sind.



2. In vitro Versuche mit Hämoglobinlösungen

- a) Der Einfluß der 2,3-DPG-Konzentration auf die T_{50} -Werte der Hämoglobin-Fraktionen HbA_1 , HbF_0 , HbF_1

Die säulenchromatographisch getrennten und von 2,3-DPG befreiten Hämoglobinfraktionen wurden mit steigenden 2,3-DPG-Konzentrationen versetzt, die jeweiligen Ansätze im Kugelsonometer bei 37°C mit Gasen bekannter Zusammensetzungen (O_2 und CO_2 in N_2) äquilibriert und dann ihre O_2 -Sättigung, O_2 -Partialdrucke und pH-Werte analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle VI festgehalten und in Abbildung 14 dargestellt. Man sieht, daß die größten Änderungen - erkennbar an der Rechtsverlagerung

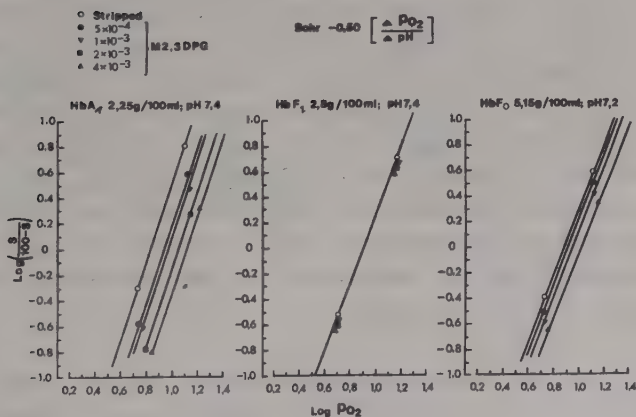
der O_2 -Bindungskurven in logarithmischer Darstellung - bei der HbA_1 -Fraktion auftreten; sie sind geringer in der HbF_0 -Fraktion und fehlen in der HbF_1 -Fraktion.

Die Hill-Konstante n aus der Gleichung $\frac{s}{100 - s} = \frac{(P_{O_2})^n}{T_{50}}$

war einheitlich 2,5 - 3,5.

Diese Ergebnisse sind als vorläufig anzusehen. Im Verlauf der Untersuchungen stellte sich nämlich heraus, daß 2,3-DPG einen nennenswerten Einfluß auf den Bohr-Faktor aufweist, den wir zunächst mit - 0,50 (ein Literaturmittelwert, (32) (Ref. Riegel 1970) als konstant annahmen. Weitere, in dieser Richtung notwendige Untersuchungen hätten den Rahmen der Arbeit gesprengt.

(Abb. 14) Die Veränderung der T_{50} -Werte der Hämoglobinfractionen HbA_1 , HbF_0 und HbF_1 in Abhängigkeit von steigenden 2,3-DPG-Konzentrationen.



b) 2,3-DPG-Bindung an die Hb-Fraktionen HbA_1 , HbA_2 ,
 HbF_0 und HbF_1

Wir versuchten nach der Methode von PFLEIDERER und AURICCHIO 1964 (26), von LUQUE und GRISOLIA 1969 (20) für den Nachweis der 2,3-DPG-Bindung an Oxyhämoglobin übernommen, die zu erwartende unterschiedliche Bindung von 2,3-DPG an die Hämoglobinfraktionen HbA_1 , HbA_2 , HbF_0 und HbF_1 quantitativ zu bestimmen. Sephadex G-25 fine wurde mit einem Magnetrührer in einer 10^{-4}M 2,3-DPG- und einer 0,02 M NaCl Lösung gemischt, in eine Säule (1 x 60) gefüllt und mit der gleichen Lösung äquilibriert. 2,3-DPG freie, chromatographisch isolierte Hämoglobinfraktionen wurden mit dem Ultrafiltrationsverfahren konzentriert und vor dem Auftragen auf die Säule auf die 2,3-DPG-Konzentration der Elutionslösung gebracht (2,3-DPG 10^{-4}M ; NaCl 0,02 M).

Jeweils 2 ml einer Hämoglobinfraktion bekannter 2,3-DPG- und Hb-Konzentration wurden unter anaeroben Bedingungen auf die Säule aufgetragen und mit einer N_2 -gesättigten Lösung eluiert. (2,3-DPG 10^{-4}M ; NaCl 0,02 M). Mit einem Fraktionssammler wurden jeweils Proben von 1 ml aufzufangen, die 2,3-DPG- und die Hb-Konzentration gemessen. Unter diesen Bedingungen muß die jeweils durchlaufende Hb-Fraktion der Säule soviel 2,3-DPG entziehen, wie sie gerade zu binden vermag. Mit dem Erscheinen des Hb-Peaks wird ein entsprechender Anstieg der 2,3-DPG-Konzentrationen erwartet, gefolgt von einem Tal, das der Menge des gebundenen 2,3-DPG entspricht.

Nur bei der HbA_1 -Fraktion (IV. Versuch: HbA_1 10,8 g%, Met-Hb 4,8 % und 2,3-DPG 10^{-4}M) zeigte sich ein brauch-

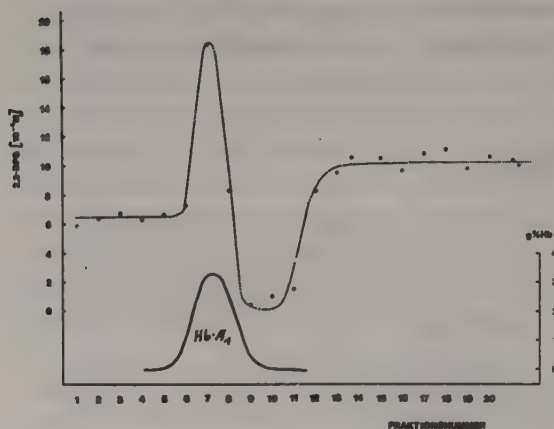
bares Ergebnis (Abb. 15). Eine endgültige Aussage über die unterschiedliche 2,3-DPG-Bindung an die einzelnen Hämoglobin-Fraktionen kann nicht gemacht werden, da die Resultate widersprüchlich und zum Teil nicht reproduzierbar waren.

Mit dem Hb-Peak erschien meist ein nur geringer 2,3-DPG-Peak, jedoch ein ausgeprägtes 2,3-DPG-Tal. Die 2,3-DPG-Konzentration der Proben vor dem Hb-Peak waren stets niedriger als danach. Außerdem zeigten sich innerhalb der gleichen Hb-Fraktionen erhebliche Unterschiede in der 2,3-DPG-Bindung.

Kritik der Methode

1. Die unterschiedliche 2,3-DPG-Konzentration der Proben, besonders der jeweilige Unterschied vor und nach dem Hb-Peak, weist auf eine ungenügende Äquilibration der Säule hin.
2. Ungenügende anaerobe Verhältnisse, wie sie in Einzelversuchen nachweisbar waren, müssen die Versuche entscheidend stören.
3. Das Fehlen eines dem 2,3-DPG-Tal entsprechender 2,3-DPG-Peak ließ zunächst annehmen, daß an Hämoglobin gebundenes 2,3-DPG mit unserer enzymatischen Methode nicht exakt zu messen ist. Zugabe von entsprechenden "gestrippten" Hb-Mengen zu einer Standard 2,3-DPG-Lösung beeinflusste den Test jedoch nicht.

(Abb. 15) Die quantitative Bestimmung der 2,3-DPG-Bindung an HbA_1 mit Hilfe von Sephadex-Chromatographie G-25 fine. Äquilibriert wurde mit einer 10^{-4} M 2,3-DPG und einer 0,02 M NaCl Lösung.
Versuch Nr. IV mit HbA_1 (10,8 g% HbA_1 ; 4,8 % Met-Hb). Die Elution von HbA_1 erfolgte mit einer 10^{-4} M 2,3-DPG-Lösung in 0,02 M NaCl.



V. Diskussion der Ergebnisse

Mehrere der hier dargestellten Änderungen der O_2 -Transportgrößen des Blutes sind schon lange bekannt. Damit besteht die Möglichkeit, die Ergebnisse mit Literaturangaben zu vergleichen.

Die hier dargestellten Änderungen der O_2 -Kapazität entsprechen dem durch viele Untersuchungen belegten Verlauf der Hämoglobinkonzentration im ersten Lebensjahr (Lit. BETKE 1958) (7), wenn man berücksichtigt, daß hier die Werte des venösen Blutes wiedergegeben werden. Der Hämatokrit der zentralen Gefäße ist niedriger als der des Kapillarblutes, vor allem im Neugeborenenalter (Lit. GARBY 1971) (14). Die Änderungen sind vorwiegend durch die sog. Trimenonreduktion, d.h. durch die rapide Hämoglobinabnahme während der ersten acht Wochen, charakterisiert. Es ist sicher, daß es sich dabei um einen physiologischen Prozeß handelt. Die ihr zugrunde liegende Imbalanz von Erythrozytenproduktion und -abbau kann bei Bedarf, wie z.B. bei congenitalen, cyanotischen Herzvitien, ohne weiteres ausgeglichen werden (BETKE 1958) (7). Für die Funktion der Erythrozyten ist in diesem Altersabschnitt damit eine zunehmende Überalterung bedeutsam. Darauf wird nachfolgend noch näher eingegangen.

Der Ersatz des fetalen Hämoglobins durch bleibendes HbA beginnt bereits intrauterin, so daß zum normalen Geburtstermin nur noch 70 - 80 % Anteile nachzuweisen sind, und ist weitgehend zu Ende des ersten Halbjahres abgeschlossen (Übersicht bei KLEIHAUER) (17). Unsere Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur dokumentierten Daten befriedigend überein. Die mittels Alkalidenaturierung gewonnenen Werte sind durchschnittlich um 10 - 15 % niedriger als die chromatographisch ermittelten, wie ich an Hand von Stichproben zeigen konnte.* Für die korrelationsstatistischen Untersuchungen ist dieser "Fehler" ohne Belang.

* Der Effekt kommt dadurch zustande, daß man die 2 Minuten dauernde Denaturierung von HbF, die rund 12,5 % beträgt, beim Endergebnis nicht berücksichtigt. (BETKE, K.; Fetal Hemoglobin in Health and Disease; Tokyo 1960)

Die O_2 -Affinität des Blutes nimmt bereits zu Ende der Schwangerschaft ab (ORZALESI und HEY 1971) (25). Nabelschnurblut hat, wie aus zahlreichen Untersuchungen bekannt ist (Übersicht RIEGEL 1970) (32), eine höhere O_2 -Affinität als Erwachsenenblut: die T_{50} -Werte betragen im Mittel der Literaturangaben 21 bzw. 26 Torr, womit unsere Mittelwerte übereinstimmen. Wenige Untersuchungen haben sich allerdings mit den postnatalen Änderungen befaßt. Mit Ausnahme von MORSE et al. (1950) (22), die im ersten Halbjahr zu wenige Kinder untersuchten, fanden BEER et al. (1958) (5), RIEGEL et al. (1959) (28), RIEGEL (1965) (29) und OSKI und DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1970) (24) - unseren Befunden entsprechend - eine postnatale Abnahme der O_2 -Affinität über die Erwachsenenwerte hinaus. Von der Methodik her sind unsere in vivo Ergebnisse mit der Arbeit von BEER et al. (1958) (5) vergleichbar mit praktisch identischen Resultaten im vergleichbaren Untersuchungsbereich erstes Halbjahr. Nur OSKI und DELIVORIA-PAPADOPOULOS haben, wie wir, zusätzlich 2,3-DPG im Erythrozyten bestimmt und, mit anderer Methodik, dieselben postnatalen Änderungen, wenngleich unterschiedliche Absolutwerte gefunden.

Viele Arbeiten haben sich mit den möglichen Ursachen der unterschiedlichen O_2 -Affinität von Neugeborenen- und Erwachsenenblut beschäftigt. Eine Zusammenstellung hat RIEGEL (1970) (32) gegeben. Einige der möglichen Faktoren kommen für unsere Überlegungen nicht in Betracht, weil sie entweder durch die standardisierten Bedingungen eliminiert wurden (pH-Effekt; Kinder mit Acidose wurden ausgeschlossen; Untersuchung bei 37° C)

oder weil sie nur unter pathologischen Bedingungen beachtet werden müssen (Elektrolytimbalancen). Zu diskutieren sind Änderungen und Unterschiede der molekularen Struktur des Hämoglobins und der anorganischen Phosphate im Erythrozyten.

Es ist verständlich, daß die unterschiedliche O_2 -Affinität von Nabelschnur- und Erwachsenenblut vor allem mit den unterschiedlichen Hämoglobinen in Verbindung gebracht wurden (ALLEN et al. 1953) (1). Im postnatalen Verlauf konnten dann auch signifikante (neg.) Korrelationen der Beziehung zwischen HbF-Anteil und T_{50} berechnet werden (BEER et al. 1958) (5) RIEGEL et al. (1959) (28); KIRSCHBAUM (1962) (18). Neuerdings wurde das von OSKI und DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1970) (24) bestätigt. Dem standen und stehen jedoch folgende Befunde entgegen: 1. wurde bei gleichem HbF-Gehalt eine beträchtliche Streuung der T_{50} -Werte beobachtet, die Regression ist nicht so straff wie zu vermuten war (PRYSTOWSKY et al. 1959) (27). 2. gibt es Säugetierfeten (Elefant; Kamel) ohne HbF zu Ende der Tragzeit, aber typisch erhöhter O_2 -Affinität des Blutes (RIEGEL et al. 1967) (30) (31). 3. gibt es Erwachsene mit einem genetisch determinierten hohen HbF-Anteil, aber altersnormaler O_2 -Affinität (SCHRUEFER et al. (1962) (33); NECHTMAN und HUISMAN (1964) (23). Dem entspricht, daß Säuglinge im 2. und 3. Trimenon noch bei HbF-Anteilen über 20 % höhere T_{50} -Werte aufweisen können als Erwachsene, wie unsere Untersuchungen belegen. Nachdem bereits ALLEN et al. (1953) (1) Hinweise lieferten, daß die Affinitätsunterschiede zwischen Nabelschnur- und Erwachsenenhämolysaten auf einem dialysierbarem Stoff beruhen, lassen sich jetzt alle nicht erklärlichen Befunde insoweit beantworten, daß die organischen Phosphate im Erythrozyten, an erster Stelle

2,3-DPG, die O_2 -Affinität regulieren; d.h., daß unterschiedliche T_{50} -Werte auf unterschiedlichen 2,3-DPG Konzentrationen beruhen. Wie wir gesehen haben, spielt dabei das HbF eine wesentliche Rolle: Die 2,3-DPG Konzentration der Neugeborenenerythrozyten ist etwa so groß wie im Erwachsenenerythrozyten, der T_{50} -Wert jedoch wesentlich niedriger. BAUER et al (1969) (4) fanden, daß sich der T_{50} -Wert des Nabelschnurblutes im Gegensatz zu dem von mütterlichem Blut bei Zusatz von 2,3-DPG kaum ändert. DE VERDIER und GARBY (36) konnten darüber hinaus nachweisen, daß HbF praktisch kein 2,3-DPG zu binden vermag. Ähnliche Befunde lieferten TYUMA und SHIMIZU (1969) (35) .

Unsere in vitro Versuche mit Hämoglobinfractionen zeigen, daß die acetylierte Minorform HbF_1 von HbF nicht, die HbF_0 -Fraktion geringer mit 2,3-DPG reagiert, als HbA. Damit werden Ergebnisse von BUNN und BRIEHL (1970) (10) , die mit anderer Methodik gewonnen wurden (wir regulierten den pH-Wert mit CO_2 / Bikarbonat, sie mit THAM) bestätigt.

Man kann demnach sagen: Die unterschiedliche O_2 -Affinität des Blutes von Neugeborenen, Säuglingen und Erwachsenen beruht auf einem unterschiedlichen Hämoglobinaufbau, sie wird damit altersspezifisch von der 2,3-DPG-Konzentration determiniert.

Damit taucht die Frage auf, welche Faktoren die intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration beeinflussen.

1. Es besteht bekanntlich eine strenge pH-Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration. Mit fallendem pH wird die Phosphofructokinase (PKF), ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Glykolyse, gehemmt. Damit sinkt die Kon-

zentration von 1,3-DPG, dem Substrat für die 2,3-DPG Synthese.

2. Bezüglich des Anstieges der 2,3-DPG Synthese bei Hypoxie werden zwei Mechanismen diskutiert:

- a) Der Übergang von Desoxy-Hb zu O₂-Hämoglobin führt zu einem Freiwerden von Wasserstoffionen und umgekehrt. Der bei Hypoxie resultierende pH-Anstieg würde über die Aktivierung der Phosphofructokinase (PKF) zum 2,3-DPG-Anstieg führen.
- b) Die Aktivität der 2,3-DPG-Mutase wird durch freies 2,3-DPG stark gehemmt. Da Desoxy-Hämoglobin im Gegensatz zu O₂-Hämoglobin 2,3-DPG bindet, käme es bei Hypoxie zu einem Abfall des freien 2,3-DPG, also zu einer Enthemmung der 2,3-DPG-Mutase und somit zu einer gesteigerten 2,3-DPG-Synthese.

Nennenswerte pH - Änderungen, welche den beobachteten 2,3-DPG-Anstieg erklären könnten, lagen nicht vor. Der Effekt der Hypoxie ist in vitro nachweisbar (OSKI). Eine Hypoxämie konnte jedoch durch die arteriellen Parameter bei den von uns untersuchten Kindern ausgeschlossen werden. Für die erste postnatale Zeit kann daher keine der bisher akzeptierten Ursachen für eine Vermehrung der 2,3-DPG-Konzentration angenommen werden.

Es wird zu prüfen sein, ob Thyroxin als auslösender Faktor infrage kommt. Postnatal nimmt die Thyroxinkonzentration, wie man aus Änderungen des proteingebundenen Jods schließen kann, zur gleichen Zeit und in vergleichbarem Umfang zu (FISHER und ODELL 1969) (12). In vivo (GAHLENBECK und BARTELS 1968) (13) wie in vitro (SNYDER und REDDY 1970) (34) bewirkt Thyroxin eine Steigerung von 2,3-DPG und T₅₀.

Die hohen T₅₀-Werte im zweiten Halbjahr können hingegen

die Kompensation einer Anämie bedeuten. Dafür spricht, daß in dieser Periode die individuellen Werte der O_2 -Kapazität und der 2,3-DPG Konzentration stark streuen. Die erhobenen Befunde stimmen durchaus mit Literaturangaben bei Anämien überein (HJELM 1969) (15). Es ist im übrigen bekannt, daß in diesem Alter ein Eisenmangel sehr häufig ist (BETKE 1958) (7).

VI. Zusammenfassung

Im Blut von 66 Säuglingen im Alter von 1 - 540 Tagen und 9 Erwachsenen wurden die O_2 -Kapazität, der Anteil des foetalen Hämoglobins, die O_2 -Affinität, die 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten, sowie der Einfluß der 2,3-DPG-Konzentration auf die O_2 -Affinität der Hämoglobinfraktionen HbA_1 , HbF_0 und HbF_1 bestimmt. Der Versuch, die 2,3-DPG-Bindung an die einzelnen Hämoglobin-Fraktionen direkt quantitativ nachzuweisen, muß wegen der zu ungenauen Resultate als vorläufig nicht verwertbar angesehen werden.

Es ergaben sich dabei folgende wesentliche Veränderungen:

- a) die O_2 -Kapazität nimmt entsprechend der Hb-Konzentration innerhalb der ersten 3 Monate von 24,7 Vol % (17 g% Hb) auf 14,8 Vol % (10,7 g% Hb) ab und erreicht nach 7 Monaten wieder einen Wert von 16,1 Vol % (11,7 g% Hb).
- b) der Anteil des foetalen Hämoglobin, am ersten Lebenstag im Mittel 63 %, wird innerhalb der ersten 7 - 8 Monate fast vollständig von HbA ersetzt. Bringt man dabei den HbF -Abfall und den gleichzeitigen Rückgang der O_2 -Kapazität miteinander in Beziehung, so ergibt sich ein relativ steiler Abfall der " HbF - O_2 -Kapazität" und ein

relativ geringer Anstieg der "HbA-O₂-Kapazität". Dies ist auf den stärkeren Abfall der HbF-Konzentration und den verhältnismäßig geringeren Anstieg der HbA-Konzentration zurückzuführen.

c) Der Halbsättigungs-O₂-Druck T₅₀ zeigt einen nahezu gleichmäßigen Anstieg während der ersten 18 Lebensmonate von 20,5 Torr auf 28,5 Torr. (Es ergab sich eine signifikante negative Korrelation der Beziehung zwischen foetalem Hämoglobin und dem Halbsättigungsdruck). Dabei ist auffallend, daß bereits nach drei Monaten ein T₅₀ von 25,9 Torr erreicht ist, der dem durchschnittlichen Erwachsenenwert entspricht, obwohl zu diesem Zeitpunkt das Blut des Säuglings noch über 20 % HbF enthält, d.h.: das HbF alleine kann nicht für die postnatale Änderung der O₂-Affinität verantwortlich sein.

d) Die 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten zeigt in den ersten eineinhalb Lebensjahren eine ziemlich breite Streuung. Abgesehen von den Werten der ersten Lebensstage liegen die 2,3-DPG-Konzentration der Säuglingserythrozyten über den Erwachsenenwerten. Entsprechend der "Trimenonreduktion" wurde für die Gruppe der 20 - 90 Tage alten Säuglinge ein deutlich erniedrigter Mittelwert gefunden.

e) Die O₂-Affinität des Blutes im ersten Lebensjahr wird vom Verhältnis des HbF zum HbA und von der 2,3-DPG-Konzentration bestimmt. 2,3-DPG hat einen unterschiedlichen Einfluß auf HbA und HbF. Es zeigt sich an der mehr oder weniger starken Rechtsverschiebung der O₂-Bindungskurven der Hämoglobin-Lösungen HbA₁, HbF₀ und HbF₁, daß das 2,3-DPG den größten Einfluß auf die O₂-Affinität der Hämoglobin-Fractionen HbA₁ ausübt, einen geringeren auf die Fraktion HbF₀ und keinen

Einfluß auf die HbF₁-Fraktion zeigt. Auch ergaben sich bei den in vivo Untersuchungen erst dann signifikante Regressionen, wenn man die Säuglinge nach fallenden HbF-Anteilen gruppierte, und zwar für HbF >50 %, HbF 10 - 30 % und HbF <10 %.

f) Der Grund für die unmittelbar post partum einsetzenden Änderungen der O₂-Affinität und der 2,3-DPG-Konzentration ist bisher nicht bekannt. Hingegen läßt sich die niedrige O₂-Affinität des Blutes im zweiten Lebenshalbjahr als eine Kompensation der in diesem Alter nicht ungewöhnlichen Anämie deuten.

Literatur

1. ALLEN, D.W., J. WYMAN, SMITH, C.A.:
The oxygen equilibrium of fetal and adult hemoglobin.
J. Biol. Chem. 203, 81 - 87 (1953)
2. BARTELS, H., HILPERT, P., RIEGEL, K.:
Die O₂-Transportfunktion des Blutes während der ersten Lebensmonate von Mensch, Ziege und Schaf.
Pflügers Arch. 271, 169 - 184 (1960)
3. BARTELS, H., HARMS, H.:
O₂-Dissoziationskurven des Blutes von Säugetieren (Mensch, Katze, Schwein, Rind und Schaf)
Arch. Ges. Physiol. 268, 334 - 365 (1959)
4. BAUER, Ch., LUDWIG, M., LUDWIG, J., BARTELS, H.:
Factors governing the oxygen affinity of human adult and fetal blood.
Resp. Physiol. 7, 271 - 277 (1969)
5. BEER, R., DOLL, E., WENNER, J.:
Die Verschiebung der O₂-Dissoziationskurve des Blutes von Säuglingen während der ersten Lebensmonate.
Arch. Ges. Physiol. 265, 526 - 540 (1958)
6. BENESCH, R., BENESCH, R.E.:
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26, 162 - 167 (1967)
7. BETKE, K.:
Hämatologie der ersten Lebenszeit
Ergebnisse Inn. Med. Kinderheilkunde 2, 437 - 509 (1958)

8. BETKE, K., MARTI, H.R., SCHLICHT, I.:
Estimation of small percentages of fetal hemoglobin.
Nature 184, 1877 - 1879 (1959)

9. BÜCHER, Th., LUH, W., PETTE, D.:
Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit
Pyridinnucleotiden
Handb. physiol.- und pathol.-chem. Analyse
10. Auflage, Vol VI A
Springer Berlin, Heidelberg, New York 1964
p. 292 - 339

10. BUNN, H.F., BRIEHL, R.W.:
The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with
various human hemoglobins
J. Clin. Invest. 49, 1088 - 1095 (1970)

11. CHANUTIN, A., CURNISCH, R.R.:
Effect of organic and inorganic phosphates on the
oxygen equilibrium of human erythrocytes
Arch. Biochem. 121, 96 - 102 (1967)

12. FISCHER, D.A., ODELL, W.D.:
Acute release of thyrotropin in the newborn.
J. Clin. Invest. 48, 1670 - 1677 (1969)

13. GAHLENBECK, H., BARTELS, H.:
Veränderungen der Sauerstoffbindungskurven des
Blutes bei Hyperthyreosen und nach Gabe von Tri-
jodthyronin bei Gesunden und bei Ratten.
Klin. Wschr. 46, 547 - 548 (1968)

14. GARBY, L.:
Hämopoetisches System
Handb. Kinderheilkunde I/2, 71 - 82 (1971)

15. HJELM, M.:
The content of 2,3-diphosphoglycerate and some
other phosphocompounds in human erythrocytes from
healthy adults and subjects with different types
of anaemia.
Försvarsmedicin 5, 219 - 221 (1969)

16. JONXIS, I.H.P., HUISMAN, T.H.J.:
A Laboratory Manual on Abnormal Hemoglobins
2nd Edition
Blackwell Scienific Publication, Oxford and
Edinburg (1968)
17. KLEIHAUER, E.:
Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten
Stuttgart, Enke 1966
18. KIRSCHBAUM, T.H.:
Fetal hemoglobin composition as a parameter of
the oxyhemoglobin dissociation curve of fetal
blood.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 477 - 485 (1962)
19. KIRSCHBAUM, T.H. DEHAVEN, I.C., SHAPIRO, N.,
ASSALI, N.S.:
Oxyhemoglobin dissociation characteristics of
human and sheep maternal and fetal blood.
Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 741 - 759 (1966)
20. LUQUE, J., DENNIS, D., GRISOLIA, S.:
Binding of 2,3-diphosphoglycerate to oxyhemoglo-
bin
Biochem. Biophys. Res. Commun. 36, 1019 - 1023
(1969)
21. MC CARTHY, E.:
The oxygen affinity of human maternal and foetal
haemoglobin
J. Physiol. 102, 55 - 61 (1943)
22. MORSE, M.D.E., CASSELS, HOLDER M.:
The position of the oxygen dissociation curve of
the blood in normal children and adults.
J. Clin. Invest. 29, 1091 - 1097 (1950)
23. NECHTMAN, C.M., HUISMAN, T.H.J.:
Comparative studies of oxygen equilibria of human
adult and cord blood red cell hemolysates and sus-
pensions.
Clin. Chem. Acta 10, 165 - 174 (1964)

24. OSKI, F.A., DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.:
The red cell, 2,3-diphosphoglyzerate, and tissue
oxygen release.
Pediatrics 77, 941 - 956 (1970)

25. ORZALESI, M., HAY, W.:
Oxygen-affinity of fetal blood; its relation to
fetal maturity and perinatal hypoxemia.
Pediatrics; im Druck (1972)

26. PFLEIDERER, G., AURICHIO, F.:
The DPNH-binding capacity of various dehydroge-
nases
Biochem. Biophys. Commun. 16, 53 - 58

27. PRYSTOWSKY, H., HELLEGERS, A., BRUNS, P.:
Fetal blood studies
XIV. A comparative study of the oxygen dissocia-
tion curve of nonpregnant, pregnant, and fetal
human blood.
Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 489 - 493 (1950)

28. RIEGEL, K., BARTELS, H., SCHNEIDER, J.:
Veränderungen der O_2 -Affinität, des Hämoglobins
und der Erythrozyten im Blut von frühgeborenen
und ausgetragenen Säuglingen im ersten Trimenon.
Z. Kinderheilkunde 83, 209 - 229 (1959)

29. RIEGEL, K.:
Die Atemgastransportgrößen des Blutes im Kindes-
alter. In: Linneweh F. (Ed.):
Fortschritte der Pädologie Bd. I
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1965
p. 147 - 154

30. RIEGEL, K., H. BARTELS, E. EL YASSIN, J. OUFİ,
E. KLEIHÄUER, J.T. PARER, J. METCALFE:
Comparative studies of the respiratory functions
of mammalian blood. III. Fetal and adult drome-
dary camel blood.
Resp. Physiol. 2, 173 - 181 (1967)

31. RIEGEL, K., H. BARTELS, I.O.BUSS, P.G. WRIGHT, E. KLEIHAUER, C.P.LUCK, J.T. PARER, J. METCALFE: Comparative studies of the respiratory functions of mammalian blood. IV. Fetal and adult African elephant blood.
Resp. Physiol. 2, 182 - 193 (1967)

32. RIEGEL, K.P.:
Respiratory gas transport characteristics of blood and hemoglobin
in: Stave U. (Ed.) Physiology of the Neonatal Period.
New York, Appleton-Century-Crofts, 1970 p. 299 - 321

33. SCHRUEFER, J.J.P., HELLER, C.J., BATTAGLIA, F.C., HELLEGERS, A.E.:
Independence of whole blood and haemoglobin solution oxygen dissociation curves from haemoglobin type.
Nature 196, 550 - 553 (1962)

34. SNYDER, C.M., REDDY, W.I.:
Mechanism of action of thyroid hormones on erythrocyte 2,3-DPG acid synthesis
J. Clin. Invest. 49, 1993 - 1998 (1970)

35. TYUMA, I., SHIMIZU, K.:
Different response to organic phosphates of human fetal and adult hemoglobins.
Arch. Biochem. Biophys. 129, 404 - 405 (1969)

36. DE VERDIER, C.H., GARBY, L.:
Low binding of 2,3-DPG to hemoglobin F
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23, 149 - 151 (1969)

37. WEHINGER, H., ALEBOUYEH, M.:
Densitometrisch-quantitative Bestimmung von Hämoglobin A₂ nach Mikrozonenelektrophorese auf Cellulose-Acetat-Folie
Klin. Wschr. 48, 701 - 703 (1970)

Abkürzungen

2,3-DPG	-	2,3-Diphosphoglyzerat
Hb	-	Hämoglobin
HbF	-	Foetales Hämoglobin
HbF ₀	-	Majorkomponente von HbF
HbF ₁	-	Minorkomponente von HbF
HbA	-	Erwachsenenhämoglobin
HbA ₁	-	Majorkomponente von HbA
HbA ₂	-	Minorkomponente von HbA
Hb NS	-	Nabelschnurhämolysat
T ₅₀ = P ₅₀	-	O ₂ -Halbsättigungspartialdruck
pO ₂	-	Sauerstoffpartialdruck

Tabelle I - Daten der untersuchten Kinder

Name	Geb.Datum 1970	Alter Tage	Geb.Gew. Gramm	Klin.Diagnose	O ₂ Kap Vol %	pH	T ₅₀ pH 7,4 Torr	2,3-DPG 10 ⁻³ M	HbF %
S.P. wbl.	4.08.	1	2850	Hyperbilirubinämie	20,37	7,43	22,4	3,26	77
W.R. ml.	12.08.	1	1590	Atemnotsyndrom	17,45	7,39	19,7	2,56	78
B.S. ml.	29.10.	1	3570	Atemnotsyndrom	20,01	7,51	21,1	2,48	61
R.A. ml.	29.06.	1	3290	Atemnotsyndrom	21,39	7,43	22,4	3,57	45
E.H. wbl.	20.07.	1	3200	Pulmonalstenose	23,26	7,35	18,9	2,33	66
S.C. wbl.	2.07.	1	3400	Cyanotische Anfälle	26,11	7,22	19,5	3,54	55
H.P. ml.	3.07.	3	2380	Atemnotsyndrom	21,73	7,28	19,5	2,51	61
E.H. wbl.	20.07.	3	3200	Pulmonalstenose	24,00	7,42	20,2	4,37	52
M.A. wbl.	26.06	3	2750	postpart.Asphyxie	26,45	7,37	20,1	2,77	64

Tabelle I

M.A.	wbl.	26.06.	4	2750	postpart.Asphyxie	25,45	7,40	20,4	2,95	64
S.C.	wbl.	2.07.	5	3400	cyanot.Anfälle	22,76	7,44	23,4	5,91	52
R.R.	ml.	13.11.	5	2620	Li.-Kie.-Gau.Spalte	25,19	7,35	20,4	3,27	48
H.P.	ml.	3.07.	6	2380	Atemnotsyndrom	24,41	7,33	21,1	3,73	58
E.H.	wbl.	20.07.	7	3200	Pulmonalstenose	20,23	7,39	24,1	5,92	44
G.H.	ml.	22.09.	9	3400	postn.Tachycardie	25,65	7,32	22,9	4,59	52
M.A.	wbl.	26.06.	11	2750	postpart.Asphyxie	22,37	7,44	23,1	6,45	56
S.C.	wbl.	2.07.	14	3400	cyanotische Anfälle	19,29	7,40	21,5	3,53	49
H.P.	ml.	3.07.	18	2380	Atemnotsyndrom	19,46	7,41	24,4	3,21	48
S.C.	wbl.	2.07.	20	3400	cyanot.Anfälle	15,97	7,45	25,1	5,00	46
B.L.	ml.	14.09.	21	3360	postn. Asphyxie	20,20	7,32	26,0	5,02	36
S.P.	wbl.	14.11.	21	3200	Nabelschnurvorfall	18,53	7,36	22,1	3,51	70

B.S.	wbl.	4.11.	21	3600	metabol. Acidose	24,27	7,46	24,6	6,55	36
D.M.	ml.	7.09.	25	3300	Pylorusstenose	17,28	7,40	25,0	3,49	14
S.KH.	ml.	31.10.	25	2100	Frühgeburt	23,52	7,38	25,4	5,06	47
F.M.	ml.	9.10.	26	2920	perinat.Hirnschaden	14,31	7,31	24,4	3,66	47
H.R.	ml.	31.08.	28	4300	habit. Erbrechen	15,08	7,38	24,5	5,41	
K.A.	wbl.	2.10.	34	4100	habit. Erbrechen	19,84	7,39	23,6	3,96	32
S.E.	ml.	25.09.	40	4900	Kind diab. Mutter	19,34	7,37	25,7	3,44	12
K.R.	ml.	20.10.	40	2900	cerebr.Krampfanfall	18,20	7,36	21,6	3,14	23
S.H.	ml.	25.10.	45	3500	Pylorusstenose op.	14,96	7,42	26,0	3,45	34
F.M.	ml.	9.10.	46	2920	perin.Hirnschaden	13,66	7,34	26,2	3,25	45
K.P.	wbl.	20.06.	46	2800	Synechie d. Labia min.	18,65	7,42	24,9	3,95	48
N.A.	wbl.	8.09	54	3310	Hyposiderinämie	17,21	7,41	25,1	3,77	24

G.I.	wbl.	14.11.	74	2850	Nabelhernie	14,30	7,39	23,5	5,1	50
L.S.	wbl.	6.07.	80	2300	soziale Indikation	16,75	7,36	26,2	4,50	20
C.L.	ml.	2.05.	89	2100	Mikrocephalie	12,52	7,37	23,3	4,00	30
D.F.	ml.	11.04.	94	4700	Stridor congestus	13,17	7,34	29,0	7,51	17
K.R.	ml.	25.06.	97	3750	Gaumenspalte	13,48	7,38	26,7	3,63	19
G.P.	ml.	8.04.	114	2500	Mindergewicht	14,34	7,38	24,8	3,32	17
B.A.	wbl.	3.08.	119	3500	cerebrale Krampf- anfälle	16,99	7,40	28,1	4,65	14
N.N.	wbl.	16.03.	120	3530	multiple Mißbildungen	18,09	7,43	24,0	3,67	26
S.A.	wbl.	4.04.	121	3450	habit. Erbrechen	15,40	7,45	24,9	3,25	16
U.R.	ml.	15.05.	145	3400	Gedeinstörung	16,48	7,39	28,8	6,43	4
G.E.	wbl.	16.08.	146	3300	multiple Aphten	17,5	7,43	30,1	4,5	
S.H.	ml.	15.08.	157	3150	soziale Indikation	19,53	7,38	29,7	5,8	

E.M.	ml.	25.06.	162	2150	Otitis media	17,77	7,38	29,1	4,27	3,0
G.P.	wbl.	30.04.	189	3900	Eisenmangelanämie	15,29	7,45	30,2	6,40	9,8
G.J.	ml.	13.05.	193	2950	cerebr. Krampf- fälle	14,96	7,31	26,1	3,53	10,7
K.I.	ml.	28.04.	195	3150	hypochrome Anämie	15,89	7,43	26,6	3,66	5,1
D.K.	wbl.	4.01.	206	2300	Eisenmangelanämie	14,96	7,36	27,5	5,13	5,0
I.T.	ml.	10.05.	209	3750	cerebr. Krampf- fälle	17,40	7,40	29,0	4,46	2,4
S.P.	ml.	1.01.	211	2930	cerebr. Krampf- fälle	14,40	7,44	27,2	3,86	5,7
S.M.	ml.	14.12.69	212	3750	Entwicklungsstill- stand	17,43	7,38	27,4	6,54	7,1
I.S.	wbl.	3.02.	225	3230	habit. Erbrechen	17,70	7,28	25,5	3,98	3,7
E.R.	ml.	6.12.69	240	3650	Aspirationspneu- monie	13,80	7,46	27,2	3,63	6,8
B.I.	wbl.	16.10.69	241	2500	Entwicklungsrück- stand	17,24	7,33	28,1	5,46	6,9
L.C.	ml.	26.03.	255	3800	Dyskranie	16,03	7,43	27,6	3,76	1,9

W.B.	wbl.	13.03.	269	Hirntumor	18,47	7,40	27,5	3,43	4,1
F.M.	ml.	24.01.	292	Bronchopneumonie	15,75	7,37	30,4	4,66	6,3
S.S.	wbl.	12.10.	295	Entwicklungsrück- stand	16,78	7,40	27,4	3,55	4,9
E.A.	wbl.	17.01.	316	Cerebralschaden	17,16	7,39	26,0	3,83	1,5
R.M.	wbl.	24.03.	318	habit. Erbrechen	16,42	7,43	27,2	5,28	3,7
G.M.	wbl.	4.02.	356	Muskeldystrophie	19,00	7,41	28,6	5,6	2,8
C.E.	wbl.	10.10.69	362	Infektkrampf	17,85	7,35	28,0	3,67	1,0
M.J.	wbl.	2.11.	369	Zustand n. He- patitis	12,81	7,38	29,7	5,89	4,6
W.C.	wbl.	29.12.	382	Hepatitis	17,00	7,38	28,6	5,65	2,3
S.H.	wbl.	19.08.	540	Gaumenspalte	15,71	7,41	27,9	6,05	1,0
M.A.	wbl.	17.04.	1050	Cerebralschaden	15,43	7,40	28,4	5,75	1,2

Gesunde Erwachsene		(22 - 45 Jahre)		O ₂ Kap Vol %		T ₅₀ pH 7,4 Torr		2,3-DPG 10 ⁻³ M		HbF %	
S.	ml.			21,87		27,1		4,15		1,7	
B.	ml.			19,70		24,3		4,0			
D.	ml.			19,30		26,9		3,71			
E.	wbl.			19,03		25,8		4,5			
S.	ml.			19,30		25,6		3,8			
W.	wbl.			18,85		27,9		5,74			
R.	ml.			21,06		26,0		3,6			
D.	wbl.			18,48		26,5		5,4			
L.	wbl.			16,20		21,6		4,5			

Tabelle II Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi})

n	Alter Tage	O ₂ -Kap		T ₅₀		2,3-DPG		HbF	
		Vol %		Torr, pH = 7,4		10 ⁻³ M		%	
7	1,28	21,47 $\pm$ 2,7		20,50 $\pm$		2,89 $\pm$ 0,54		63,25 $\pm$	
5	4,00	24,77 $\pm$ 1,4		20,90 $\pm$		3,85 $\pm$ 1,3		54,12 $\pm$	
7	12,14 $\pm$ 5,3	21,05 $\pm$ 3,2		23,17 $\pm$		4,63 $\pm$ 1,2		50,45 $\pm$	
6	22,85 $\pm$ 2,3	19,62 $\pm$ 3,4		24,40 $\pm$		4,46 $\pm$ 1,1		41,66 $\pm$	
7	39,85 $\pm$ 6,8	17,03 $\pm$ 2,38		24,64 $\pm$		3,80 $\pm$ 0,7		32,46 $\pm$	
8	90,12 $\pm$ 21,1	14,84 $\pm$ 1,8		25,95 $\pm$		4,56 $\pm$ 1,3		20,06 $\pm$	
9	158,66 $\pm$ 28,9	16,76 $\pm$ 1,54		27,72 $\pm$		4,61 $\pm$ 1,2		10,70 $\pm$	
7	220,57 $\pm$ 14,8	16,13 $\pm$ 1,67		27,41 $\pm$		4,72 $\pm$ 1,0		5,37 $\pm$	
7	300,14 $\pm$ 33,6	17,08 $\pm$ 1,22		27,81 $\pm$		4,3 $\pm$ 0,8		3,60 $\pm$	
5	540,60 $\pm$ 2,94	15,76 $\pm$ 1,91		28,52 $\pm$		5,40 $\pm$ 0,9		2,02 $\pm$	
9	Erwachsene:	19,31 $\pm$ 1,59		25,74 $\pm$ 1,86		4,32 $\pm$ 0,73			

Gruppenmittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ und mittlere Streuung der Einzelwerte (S_{xi})

Regressionsparameter der Einzelwerte

n	x	y	b	$s^2_{y \cdot x}$	a	r	P 2 α
57	HbF	2,3-DPG	-0,0136	1,28	4,562	- 0,27	< 0,05
58	HbF	T ₅₀	-0,106	7,27	28,10	- 0,847	< 0,001
68	O ₂ cap.	2,3-DPG	-0,0428	1,36	5,054	- 0,129	> 0,1
68	2,3-DPG	T ₅₀	1,349	4,48	19,41	0,601	< 0,001
69	O ₂ cap.	T ₅₀	-0,971	102	42,92	- 0,618	< 0,001
69	T ₅₀	O ₂ cap.	-0,394	4,02	28,19	- 0,618	< 0,001

TABELLE IV

Regressionsparameter der Gruppenmittelwerte

n	x	y	b	$s^2 y \cdot x$	a	r	p 2 α
10	O ₂ cap	T ₅₀	- 0,80	2,20	39,86	- 0,877	< 0,001
10	O ₂ cap	2,3-DPG	- 0,117	0,346	6,47	- 0,555	0,05
10	2,3-DPG	T ₅₀	3,178	4,56	11,39	0,721	< 0,01
10	2,3-DPG x HbA %	T ₅₀	0,0211	0,66	18,32	0,963	< 0,001
10	HbF	T ₅₀	- 0,122	51,1	28,56	- 0,385	> 0,1
10	HbF	2,3-DPG	- 0,0206	11,5	4,715	- 0,147	> 0,1

Tabelle IV

Regressionsparameter der Gruppenmittelwerte

	y	$=$	$b \cdot x$	$+ a$
	T_{50} (Torr)	$=$	$b \cdot 2,3\text{-DPG (mM)}$	$+ a$
	HbF 50 %	HbF 30 - 50 %	HbF 10 - 30 %	HbF 10 %
$by \cdot x$	0,885	0,309	1,183	0,609
a	17,76	22,91	20,68	25,09
r	0,736	0,24	0,741	0,54
$P \ 2\alpha$	0,001	0,1	0,01	0,01
$s^2 y \cdot x$	1,208	2,31	2,94	1,145
$bx \cdot y$	0,613	0,187	0,464	0,486
n	15	14	12	23

b = Regressionskoeffizient
 a = Intercept
 r^2 = Korrelationskoeffizient
 $s^2 y \cdot x$ = Varianz von y gegen x
 n = Zahl
 $P \ 2\alpha$ = Signifikanz gegen Null von b

T_{50} (Torr) bei 37° ; pH 7,4

2,3-DPG:	"Stripped"	$5 \times 10^{-4} M$	$1 \times 10^{-3} M$	$2 \times 10^{-3} M$	$4 \times 10^{-3} M$
HbA ₁ (2,25 g%)	6.80	8.45	8.70	11.0	12.6
HbF ₀ (2,8 g%)	7.95	-	8.13	8.20	8.32
HbF ₁ (5,19 g%)	7.86	7.90	8.35	-	10.0

Die Veränderung der T_{50} - Werte der Hämoglobinfractionen HbA₁, HbF₀ und HbF₁ in Abhängigkeit von steigenden 2,3-DPG-Konzentrationen.

Die O_2 - Analysen mit dem Gaschromatograph wurden
von Fräulein H. Ehlers durchgeführt. Ihr schulde
ich besonderen Dank.

Lebenslauf

Günter Seifert, geb. 8. Jan. 1941 in Wölsauerhammer

Eltern: Georg Seifert und Lydia Seifert geb. Kügler

1947 - 1952	Besuch der Volksschule Wölsau
1952	Übertritt in das Realgymnasium Marktredwitz
1962	Reifeprüfung
1962 - 1964	Wehrdienst bei der Bundeswehr
1964	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität München
1965	Vorphysikum
1966	Eheschließung mit Ruth Gaßner
1967	Physikum
1970	Zahnmedizinisches Staatsexamen
1970	Assistent bei Zahnarzt Hieke in München
1971	Assistent bei Zahnarzt Elefant in Speichersdorf
1971	Assistent an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde München



